

Protease inhibitor having good effect on skin diseases - consists of extract of Sano-sano, Alsophila species

Patent Number : **JP09020641**

International patents classification : A61K-007/48 A61K-007/00 A61K-035/78

• **Abstract :**

JP09020641 A Protease inhibitor is composed of extract of Sano-sano, Alsophila sp. at concns. of 0.005-20.0 wt.%.

Sano-sano, Alsophila sp., is extracted with conventional solvent (e.g. alcohols, aq. alcohols, acetone, EtOAc or their mixts.) and added to conventional bases of external preps. including cosmetics at concns. of 0.005-20.0 (pref. 0.01-10.0) wt.% together with known additives and carriers.

USE/ADVANTAGE - Used to treat skin diseases including contact dermatitis, psoriasis, pemphigus vulgaris and coarse skin. Has excellent effect on skin diseases.

In an example, in EtOH, 50g of twigs and leaves of Alsophila sp. was placed and extracted at room temp. for 1 week and extract was evaporated to give 8.5g of extract. Extract inhibited plasmin and trypsin at a rate of 36.8 and 35.1% at concn. of 0.1%, and 15.0 and 16.3% at concn. of 0.01%, respectively. (Dwg.0/0)

• **Publication data :**

Patent Family : JP09020641 A 19970121 DW1997-13 A61K-

007/48 7p * AP: 1995JP-0196203 19950707

Priority n° : 1995JP-0196203 19950707

Covered countries : 1

Publications count : 1

• **Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (SHIS) SHISEIDO CO LTD

• **Accession codes :**

Accession N° : 1997-140807 [13]

Sec. Acc. n° CPI : C1997-044935

• **Derwent codes :**

Manual code : CPI: B04-A08C2 B04-A10

B14-D07C B14-N17 D08-B09A

Derwent Classes : B04 D21

• **Update codes :**

Basic update code :1997-13

This Page Blank (uspto)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-20641

(43) 公開日 平成9年(1997)1月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48			A 6 1 K 7/48	
7/00			7/00	K
				W
				U
35/78	ADA		35/78	ADAC
			審査請求 未請求 請求項の数2	FD (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-196203
(22) 出願日 平成7年(1995)7月7日

(71) 出願人 000001959
株式会社資生堂
東京都中央区銀座7丁目5番5号
(72) 発明者 吉田 雄三
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内
(72) 発明者 北村 謙始
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内
(72) 発明者 横川 佳浩
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内
(74) 代理人 弁理士 館野 千恵子
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 プロテアーゼ阻害作用に優れ、種々の皮膚疾患、肌荒れ、荒れ性等の改善に優れた効果を有するプロテアーゼ阻害剤を提供する。

【構成】 サノーサノ (SANO-SANO、学名: *Al sophilla* sp.) の抽出物を配合するプロテアーゼ阻害剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 サノーサノ（SANO-SANO、学名：Alsophilla sp.）の抽出物を配合することを特徴とするプロテアーゼ阻害剤。

【請求項2】 サノーサノ（SANO-SANO、学名：Alsophilla sp.）の抽出物の配合量が0.005～20.0重量%である請求項1記載のプロテアーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はサノーサノ（SANO-SANO、学名：Alsophilla sp.）の抽出物を配合したプロテアーゼ阻害剤に関し、さらに詳しくは、患部においてプロテアーゼの活性変化が認められる接触性皮膚炎、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性水疱瘡、その他の肌荒れ、荒れ性等の皮膚疾患の改善、もしくは止血剤として利用可能なセリンプロテアーゼ阻害活性を有するプロテアーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】これまで種々の皮膚疾患や肌荒れに対して改善・予防効果を有する治療薬、皮膚外用剤、化粧品等の有効成分としては、抗炎症作用を有する、あるいは保湿効果の高いアミノ酸や多糖、脂質、抽出エキスを等が、その使用効果が特徴的であるため用いられてきた。しかしながら、その効果は必ずしも十分ではなく、より優れた薬効剤の開発が期待されていた。一方、近年、種々の皮膚疾患の病像形成にはプロテアーゼが関与していることが明らかにされつつある。例えば炎症性異常角化性疾患の代表である乾癬では、その患部表皮において高いプラスミノゲンアクチベーター（Plasminogen activator：PA）活性が認められている。PAはセリンプロテアーゼの1つであるが、Hausteinは、乾癬表皮の特に錯角化部位に強いPA活性が存在することを報告し（Arch.Klin.Exp.Dermatol；234,1969）、FrakiとHopso-Havuは、乾癬鱗屑から高濃度の塩溶液を用いてPA活性を抽出した（Arch.Dermatol.Res；256,1976）。また、尋常性天疱瘡においては表皮細胞内で多量に合成されたPAが、細胞外に存在するプラスミノゲン（Plasminogen）をプラスミン（Plasmin）に転換し、これが細胞間結合物質を消化することにより細胞間に組織液が貯溜して表皮内水泡が形成されることが、インビトロ（in vitro）の実験系において明らかにされている（Morioka S. et al.：J. Invest. Dermatol；76,1981）。またプロテアーゼは、角質層形成など表皮の正常な角化過程においても重要な役割を果たしていると考えられており（Ogawa H., Yoshiike T.：Int. J. Dermatol；23,1984）、肌改善あるいは皮膚疾患の治療薬として、プロテアーゼ阻害剤を用いる試みがなされるようになってきている。

【0003】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは以上のような現況に鑑み、広く種々の物質についてプロテアーゼ阻害活性を調べた結果、サノーサノ（SANO-SANO、学名：Alsophilla sp.）の抽出物がプロテアーゼ阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】サノーサノ（SANO-SANO）の抽出物のプロテアーゼ阻害作用等に関する報告はこれまでになく、また、サノーサノ（SANO-SANO）の抽出物を皮膚外用剤に配合した例としては、美白剤として該植物抽出物を配合した皮膚外用剤が本願出願人によって報告されているのみである（特願平6-168676号）。

【0005】すなわち本発明は、サノーサノ（SANO-SANO、学名：Alsophilla sp.）の抽出物を配合することを特徴とするプロテアーゼ阻害剤である。

【0006】以下、本発明の構成について詳述する。本発明に用いられるサノーサノ（SANO-SANO）は、南アメリカ、特にアンデスなどの乾性草原、牧草などに生える植物である。本発明に用いられる抽出物は上記、葉と茎または果実等、サノーサノ全草を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得られる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒であれば何でもよく、特にメタノール、エタノール等のアルコール類、含水アルコール類、アセトン、酢酸エチルエステル等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせ用いることができる。

【0007】本発明におけるサノーサノ（SANO-SANO）の抽出物の配合量は、プロテアーゼ阻害剤全量中、乾燥物として0.005～20.0重量%、好ましくは0.01～10.0重量%である。0.005重量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0008】本発明において、プロテアーゼ阻害剤のプロテアーゼとは、ペプチド結合の加水分解を触媒する酵素の総称であり、このプロテアーゼはペプチダーゼおよびプロテイナーゼに分類される。前者はペプチド鎖のアミノ基末端やカルボキシル基末端の外側より、ペプチド結合を切り離していく酵素で、後者はペプチド鎖内部の特定の結合を切断する酵素である。後者プロテイナーゼは、その活性触媒基の種類により、さらにセリン系、システイン系、アスパラギン酸系、金属系の4つに大別され、それぞれに特異的な阻害剤が存在している。本発明におけるプロテアーゼ阻害剤とは、このうちの特にセリンプロテアーゼに対して阻害活性を示すことを特徴としている。

【0009】本発明のプロテアーゼ阻害剤には、上記必

須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0010】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、火棘の果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。

【0011】本発明のプロテアーゼ阻害剤とは、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

【0012】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。尚、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。実施例に先立ち、本発明の植物抽出物のプロテアーゼ阻害効果に関する試験方法とその結果について説明する。代表的な2種類のセリンプロテアーゼとして、プラスミンとトリプシンに対する阻

害活性を評価した。

【0013】1. 試料の調製

サノーサノ (SANO-SANO) の茎および枝部分50gを、室温で1週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物8.5gを得た。この抽出物をエタノールに1%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0014】2. プラスミン阻害活性の測定

フィブリン平板法にて阻害率%を求めた。すなわちAsstrup (Arch. Biochem. ; 40, 346, 1952) の方法にないフィブリン平板を作成し、上記のように調製した試料を0.1%と0.01%にまでエタノールにて希釈して使用した。結果を表1に示した。

【0015】3. トリプシン阻害活性の測定

カゼインを基質としたMuramatsu (J. Biochem. ; 58, 214, 1965) の方法にない阻害率を求めた。試料は同じく0.1%と0.01%にまで希釈したものを使用し、結果を表1に示した。また、参考例として、すでに肌荒れに対する適用が知られている植物であるショウガ (Zingiberaceae) 科のクニット (Kunyt, 学名: Curcuma domestica)、ショウガ (Zingiberaceae) 科のレムプヤン (Lempuyang, 学名: Zingiber aromaticum Mal.) およびヨモギのエタノール抽出物についても上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に示す。

【0016】

【表1】

試料添加濃度		阻害率 (%)	
		プラスミン	トリプシン
サノーサノ	0.1%	36.8	35.1
	0.01%	15.0	16.3
クニット	0.1%	3.0	0
	0.01%	0	0
レムプヤン	0.1%	0	0
	0.01%	0	0
ヨモギ	0.1%	18.6	0
	0.01%	5.8	0

【0017】表1から分かるように、本発明の植物抽出物を配合した試料は、その他の植物抽出物を配合した試料と比較して、顕著なプロテアーゼ阻害効果が認められた。

【0018】実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸 5.0 重量%
ステアリアルアルコール 4.0

イソプロピルミリステート 18.0
グリセリンモノステアリン酸エステル 3.0
プロピレングリコール 10.0
サノーサノメタノール抽出物 0.01
苛性カリ 0.2
亜硫酸水素ナトリウム 0.01
防腐剤 適量
香料 適量

イオン交換水
 (製法) イオン交換水にプロピレングリコールとサノ
 サノメタノール抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱し
 て70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解し
 て70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全

残余

部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こ
 させる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくか
 きまぜながら30℃まで冷却する。

【0019】

実施例2 クリーム

(処方)

ステアリン酸	2.0 重量%
ステアリルアルコール	7.0
水添ラノリン	2.0
スクワラン	5.0
2-オクチルドデシルアルコール	6.0
ポリオキシエチレン(25モル)セチルアルコールエーテル	3.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
プロピレングリコール	5.0
サノ-サノエタノール抽出物	0.05
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、
 加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱
 融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくか
 きまぜながら30℃まで冷却する。

【0020】

実施例3 クリーム

(処方)

固形パラフィン	5.0 重量%
ミツロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン(20モル)ソルピタンモノラウリン酸エステル	2.0
石けん粉末	0.1
硼砂	0.2
サノ-サノアセトン抽出物	0.1
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱
 溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱
 融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜ
 ながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサ

ーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃ま
 で冷却する。

【0021】

実施例4 乳液

(処方)

ステアリン酸	2.5 重量%
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0

トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)	
サノール酢酸エチルエステル抽出物	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混

合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。
【0022】

実施例5 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	
サノールアセトン抽出物	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜなが

らこれに水相を徐々に加え、ホモキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。
【0023】

実施例6 ゼリー

(処方)

95%エチルアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0.15	
L-アルギニン	0.1	
サノール50%エタノール水溶液抽出物	7.0	
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム	0.05	
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05	
メチルパラベン	0.2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにサノール50%エタノール水溶液抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加す

る。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。
【0024】

実施例7 美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール (95%)	10.0 重量%
ポリオキシエチレン (20モル) オクチルドデカノール	1.0
パントテニールエチルエーテル	0.1
サノーサノメタノール抽出物	1.5
メチルパラベン	0.15

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C相)

グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水

残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を行う。

たのち充填を行う。

【0026】実施例9 固形ファンデーション

(処方)

【0025】実施例8 パック

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0 重量%
ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	5.0

(B相)

サノーサノメタノール抽出物	0.01
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	13.0

(ケン化度90、重合度2,000)

エタノール	7.0
-------	-----

精製水

残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え

タルク	43.1 重量%
カオリン	15.0
セリサイト	10.0
亜鉛華	7.0
二酸化チタン	3.8
黄色酸化鉄	2.9
黒色酸化鉄	0.2
スクワラン	8.0
イソステアリン酸	4.0
モノオレイン酸POEソルピタン	3.0
オクタン酸イソセチル	2.0
サノーサノエタノール抽出物	1.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、サノーサノエタノール抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

【0027】

実施例10 乳化型ファンデーション (クリームタイプ)

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3 重量%
セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2

(油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5

ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン 4.0

(水相)

精製水 50.0

1, 3-ブチレングルコール 4.5

サノールサノエタノール抽出物 1.5

ソルビタンセスキオレイン酸エステル 3.0

防腐剤 適量

香料 適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

【0028】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のプロテアーゼ阻害剤は、プロテアーゼ阻害作用に優れ、種々の皮膚疾患、肌荒れ、荒れ性等の改善に優れた効果を有することが期待される。

フロントページの続き

(72)発明者 阪本 興彦

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

This Page Blank (uspto)